

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA BIOMOLECULAR E
NUTRIGENÔMICA
CURSO DE HABILITAÇÃO EM MEDICINA BIOMOLECULAR

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
**GLUCORONOLACTONA, UM POTENCIAL PARA O TRATAMENTO DE
DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS ESTUDO E OBSERVAÇÕES DE
CASOS CLÍNICOS**

José Geraldo Rosa Gonçalves

SUMÁRIO

	Pág.
Histórico	5
Introdução	6
Metodologia	12
Resultado	13
Discussão	17
Conclusão	18
Referências bibliográfica	19

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

	Pág.
Fig 1 - Glucuronidação do ácido glucurônico	8
Fig 2 - Mecanismo de eliminação do enterodiol	8
Fig 3 - Estrutura molecular da glucoronolactona	9
Fig 4 - Distúrbios de insulina cerebral	10
Fig 5 - Ilustração esquemática de insulino resistência	11
Fig 6 - Síntese ácido ascórbico e xilulose a partir da D-Glucoronolactona ..	12

HISTÓRICO

Durante o curso de Medicina Biomolecular tive a oportunidade em uma conversa informal com o Professor Doutor José de Felipe Júnior relatei um acontecimento que ouvi de um colega médico, Doutor Alberto Teixeira Dias que descrevo a seguir:

“ A mãe de um dentista amigo do Dr. Alberto, estava com diagnóstico de Doença de Alzheimer e por não apresentar melhora com os medicamentos em uso, o filho pesquisou substâncias que poderiam melhorar a atividade cerebral chegando à substância taurina, e que esta era encontrada em teores altos em bebidas energéticas. Com isto, diariamente a senhora passou a ingerir 1 lata de bebida energética por dia. dividida em 2 doses iguais, no período da manhã e a outra a tarde. Percebeu que com este procedimento, a senhora que apresentava um quadro clínico de apatia, indiferença, depressão, não participação social e esquecimento, apresentou melhora significativa, voltando a seu estado normal. Manteve o uso diário desta bebida por um bom período. Foi observado que a partir de um determinado momento o efeito não acontecia, mesmo tendo sido aumentada a dose de ingestão da bebida. Com isto, o dentista fez alguns questionamentos a si próprio: será que a mãe tinha se acostumado com a bebida? Será que ela piorou da doença? Será que o fabricante modificou a fórmula da bebida? Ao contatar o fabricante, este confirmou que houve uma mudança da formulação, o que o surpreendeu, pois esta mudança ocorreu com a alteração do teor de um dos ingredientes, a glucoronolactona (inicial 460mg/dose e passou para 60mg/dose) o que o fez pensar que esta sim era a substância responsável pela melhora de sua mãe e não mais a taurina como inicialmente pesquisado. Assim ele passou a ministrar a glucoronolactona na forma de pó duas vezes ao dia tendo sido observado a melhora da mãe como inicialmente. Com este relato o Professor Dr Felipe pesquisou sobre a glucoronolactona, ficou entusiasmado e passou a prescreve-la. E isto motivou-me a fazer o presente trabalho.”

INTRODUÇÃO

A D-Glucurono-γ-lactona, ou em química orgânica, D-glucurono-3, 6-lactona ou simplesmente glucoronolactona é um metabolito natural de glicose podendo ser encontrado também no vinho tinto, cereais, maçãs e peras. A glucoronolactona, no organismo humano, forma-se naturalmente a partir da glicose, que é metabolizada no fígado, regulando a formação do glicogênio. Conhecida por exercer 3 funções: desintoxicação do fígado por glucuronidação, favorecer metabolismo hormonal e de outras substâncias e participar como co-fator para biossíntese de ácido ascórbico. (1,2)

Quando administrada por via oral é rapidamente absorvida, metabolizada e expelida pela bile e urina, na forma de ácido glucárico. A glucuro-conjugação é catalisada pelas enzimas da família das UDP-glucuronosiltransferase (UGT). A reação de glucuronidação, junta o ácido glucurônico a um composto hidrófobo, resultando na sua inativação e aumento da polaridade. Os glucurônidos são muito hidrossolúveis, o que explica a facilidade com que são eliminados na urina e na bile. (3)

SAMSON J relata que o ácido glucorônico é metabolizado no fígado, atuando como um desintoxicante hepático gerando metabólitos como glucoronil que são facilmente solúveis em água, sendo excretados na urina. Enzimas responsáveis pela catalização do ácido glucorônico, como a UDP glucoroniltransferase, são encontradas no fígado e nos principais órgãos como coração, rins e pâncreas. A glucoronolactona é convertida metabolicamente a ácido glucorônico e sua ingestão é objeto de estudo há anos e está associado há melhoras em quadro com doenças degenerativas. (1,2)

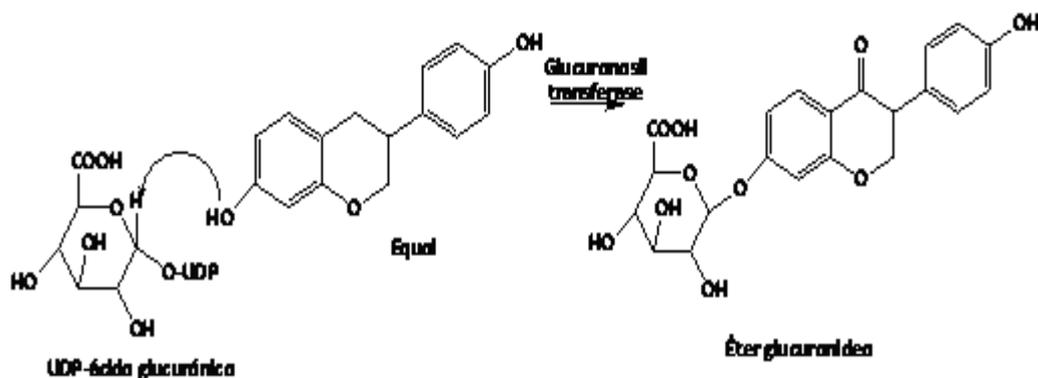


Figura 1 – Glucuronidação do ácido glucurônico (1,2,3)

A glucuronidação é, assim, uma etapa importante nos mecanismos da desintoxicação pois permite eliminar os metabólitos dos medicamentos ingeridos, além de eliminar esteroides modulando os níveis hormonais de esteroides circulantes nos tecidos periféricos.

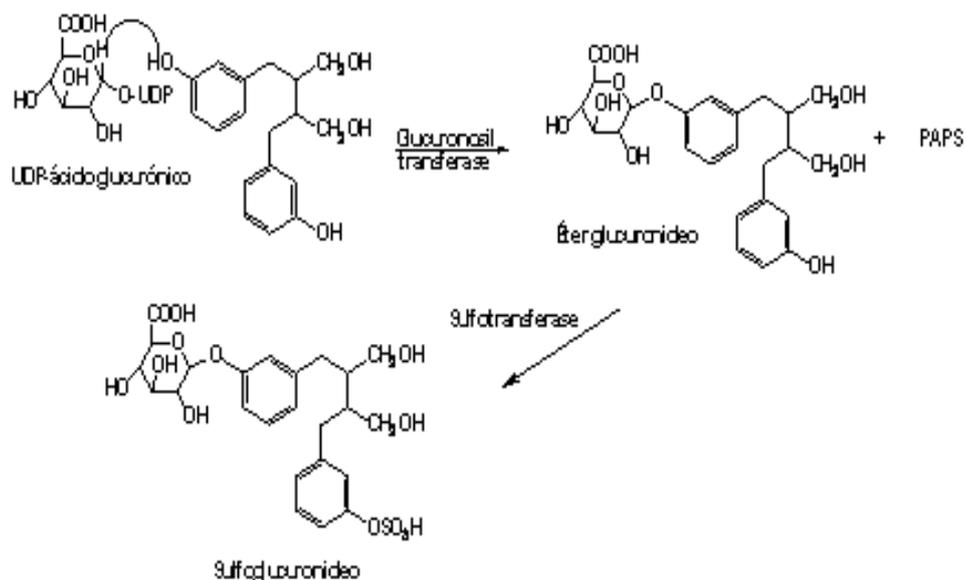


Figura 2 – Mecanismo de eliminação do enterodiol (3)

A glucuronolactona apresenta como propriedades químicas: fórmula molecular $C_6H_8O_6$, massa molar 176,124; ponto de fusão 176 – 178°C; solubilidade em água 26,9g/100mL (4,6)

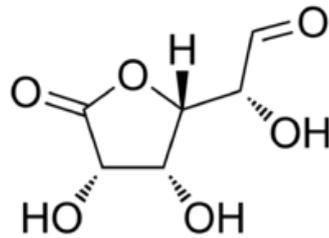


Figura 3 – Estrutura molecular da Glucoronolactona

Bebidas energéticas são o suplemento alimentar mais popular, além de multivitaminas na população adolescente e do jovem norte-americano e atletas britânicos. O interesse nestas bebidas está associado a melhora no desempenho físico e mental, em função de seus constituintes, como a glucoronolactona. (7)

Embora haja poucos dados sobre o risco desta ingestão excessiva, e que 300 mg / kg de peso corporal corresponde a NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), estudos experimentais em animais mostraram alteração renal com alto consumo de glucoronolactona. (7,8)

A glucoronolactona, é um carboidrato que apresenta uma molécula pequena e de pouca carga iônica, com facilidade para atravessar a barreira hematoencefálica e, portanto, é uma substância promissora para a nutrição e suporte energético das células neuronais. Pesquisas clínicas com esta substância vem sendo realizadas e algumas destas relatam melhora no quadro clínico da doença de Alzheimer. (7,9,10)

A glicose é um carboidrato que por apresentar grande carga iônica tem dificuldade de transporte na célula neural, sendo este processo carregado por transporte ativo necessitando de transportadores específicos contra gradiente de energia. (6,9,10)

Com o comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral o processo de absorção da glicose fica prejudicado e consequente a permeabilidade vascular alterada em função da Doença de Alzheimer. Portanto, substâncias que contenham estrutura química simplificada, como a glucoronolactona, tem o transporte facilitado, promovendo melhor nutrição neuronal. (6,9,10)

A seleção de uma conduta terapêutica é um dos maiores desafios no desenvolvimento de um tratamento farmacológico de doenças multifatoriais. A doença de Alzheimer, de caráter multifatorial e heterogêneo permite ações diversas para terapêutica. Um dos mecanismos recém proposto para o tratamento da doença de Alzheimer é a privação de glicose aos neurônios, baseado na comparação de distúrbios desenvolvidos agudamente nos quadros de hipoglicemia induzida por doses altas de insulina provocando nas cobaias quadros agudos de hipoglicemia e sintomas e sinais do Alzheimer. (7, 9,10,11)

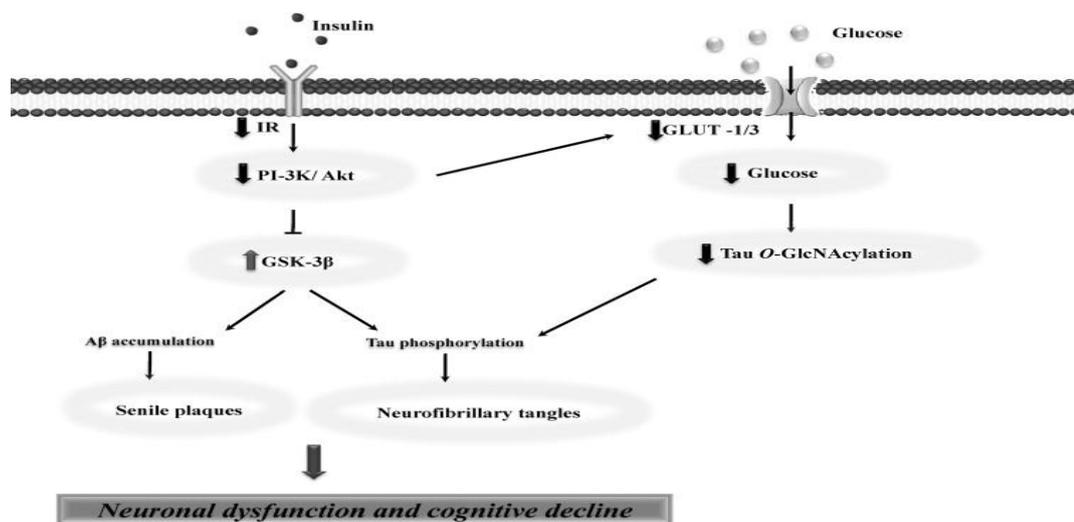


FIG. 4. Distúrbios de insulina cerebral sugerem ser a chave da etiologia da Doença de Alzheimer Esporádica, associada á desordem neurodegenerativa, placas senis e *tangles* neurofibrilares. Recentemente foi proposto que a diminuição do metabolismo da glicose neuronal diminui nível de UDP-GlcNAc pela via hexosamine biosynthetic pathway (HBP) e consequentemente diminui tau O-GlcNAcylation, potencializando tau hyperphosphorylation. (7)

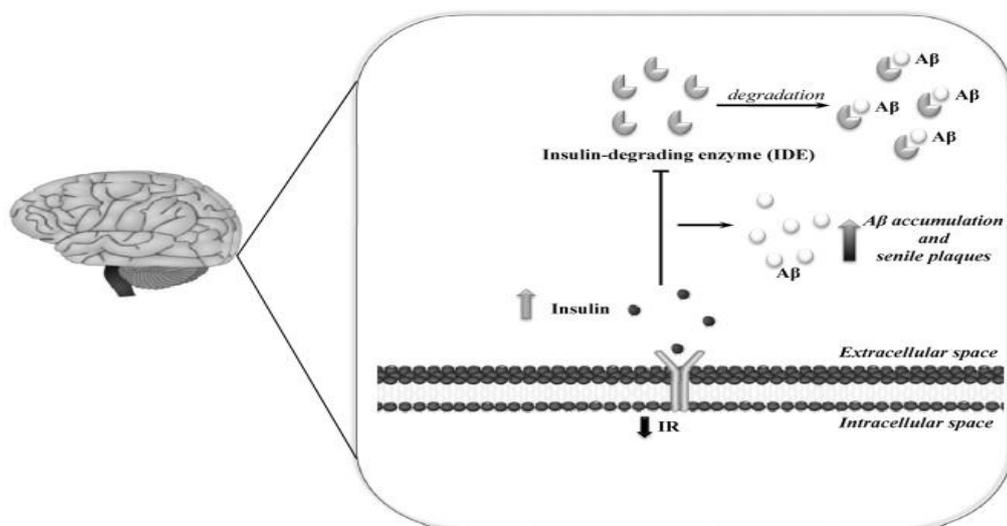


Figura 5 - Ilustração esquemática de insulino-resistência mediada por deposição de β -amilóide ($A\beta$) através de um mecanismo envolvendo a enzima degradadora de insulina (IDE). $A\beta$ é degradada principalmente pela IDE, no espaço extracelular. Sob condições hiperinsulinêmicas associadas com a resistência à insulina, a IDE pode ser competitivamente inibida pela insulina, resultando no aumento da deposição de $A\beta$ e formação de placas senis. (7)

A inibição seletiva de β -hexosaminidases tem sido estudada na eficácia do tratamento de patologias como osteoartrite, alergia, doença de Alzheimer's, inibição de O-GlcNAcase, metástases, doenças genéticas como Tay-Sachs e Sandhoff. e diabetes tipo II. Já foi estabelecido cientificamente que a D-glucuronolactone sintetiza compostos homoquirais incluindo imino açúcares e amino ácidos, que atuam de forma eficaz na síntese de DGJNAc [2-acetamido-1,2-dideoxy-D-galacto-nojirimycin] 1D, com rendimento de 20%. A piperidina sintética, análoga a acetilglucosamina DNJNAc 316 e derivados N alquil são potentes inibidores da β -hexosaminidases. (12,13)

Em contraste com a diversidade de compostos inibidores de β -hexosaminidases, não há substância que demonstra inibição significativa de GalNAcases. Estudos sobre ligação reversível de exo-GalNAcases pode permitir alternativas para o tratamento de doenças degenerativas. (12,13)

A D-glucuronolactone 2D mostra bom potencial na síntese de DGJNAc 1D sendo este o primeiro inibidor específico e potente da GalNAcases de extrema relevância em estudos de diversas patologias. (12,13)

Vários estudos que caracterizam a formação de ácido ascórbico a partir da D- glucoronolactone., incluindo mecanismo proposto por BUBLITZ, C. , GROLLMAN, A. P. e LEHNINGER, A. L (14,15,16)

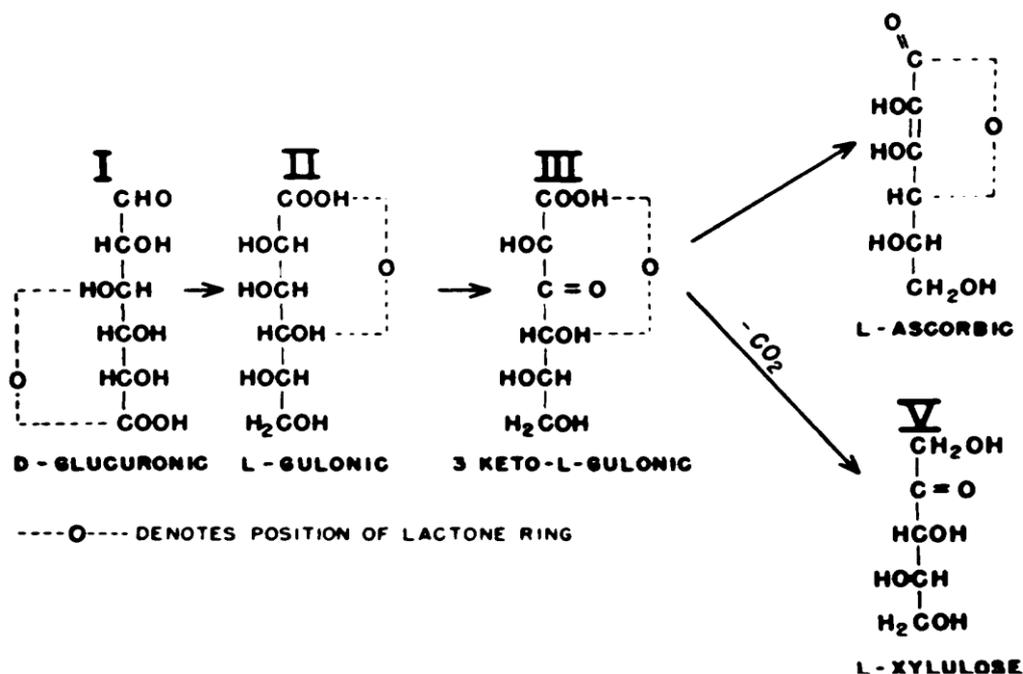


Figura 6 – Síntese de ácido ascórbico e xilulose a partir de D Glucoronolactona (14)

Segundo RODRIGUES, S. C. C. a glucoronolactona pode apresentar melhora significativa do quadro senil provocado pela doença de Alzheimer. (11)

Baseados nestas evidências, o presente estudo propõe a suplementação oral de glucoronolactona a pacientes com quadro clínico de degeneração neurológica branda associada a falta de memória, desorientação quanto ao tempo e espaço, humor depressivo e irritabilidade próprias destas patologias e em situações onde os pacientes apresentam prejuízo da memória, estados de confusão, cansaço e alterações de humor ligado a processos de stress agudos ou crônicos.

METODOLOGIA

Pacientes frequentadores do consultório médico de responsabilidade do autor deste trabalho foram selecionados para receber suplementação de glucoronolactona utilizando o critério de quadro clínico sugestivo de degeneração neurológica branda e de pacientes que apresentaram quadro clínico de estresse agudo ou crônico com sintomas mentais de desorientação transitória. Humor depressivo, cansaço intenso, irritabilidade e prejuízo da memória antiga e recente além de falta de concentração.

Foram selecionados 12 (doze) pacientes no período de Janeiro à Abril de 2013, com distribuição por faixa etária conforme segue:

27 à 75 anos – 27 % e 76 à 91 anos – 73%

Todos os pacientes faziam uso de medicação homeopática, suplementação com vitaminas e alguns de medicamentos alopáticos. A suplementação de glucoronolactona com doses variando entre 250 e 300mg 2 x ao dia por um período de 45 dias.

RESULTADOS

Paciente 1 – J.M.R., masculino, 83 anos de idade.

Apresentou depressão após perda de irmão há cerca de 2 anos, tendo parado de trabalhar, relatando cansaço desânimo e indiferença; pouca interação social, algumas vezes não conseguia alimentar-se com as próprias mãos. Mostrou-se desorientado no tempo e espaço, olhar fixo, depressivo. Mantido o uso de antihipertensivo, rivotril®, fitoterápicos, vitaminas, antidepressivo. Feita a suplementação com glucoronolactona – 300mg 2 x dia

Resposta clínica – apresentou-se mais alerta, com alegria, maior sintonia com o ambiente. A melhora não foi sustentável, dose aumentada para 300mg 3 x dia, aguardando retorno.

Paciente 2 – P.A.R., masculino, 73 anos de idade.

Portador de insuficiência suprarenal, hipertensão arterial, osteoporose. Após aborrecimento familiar, segundo relato de companheira, apresentou depressão, irritação e confusão mental, desorientação, não conseguindo sair desacompanhado, cansaço físico e inapetência. Ao exame mostrou-se

desorientado no tempo e espaço, olhar fixo. PA 130 / 90; FC 76bpm; paciente emagrecido, impaciente, recusando tratamento. Mantido o uso de zestril, losartan (50mg 2 x dia), meticorten (5mg), limbitrol, cálcio + vit D. Feita a suplementação com glucoronolactona 300mg 2 x dia

Resposta clínica – após 1 semana de uso apresentou melhora clínica, mais calmo e tranquilo, menor confusão mental, melhor organização das idéias. Mantida suplementação como prescrito.

Paciente 3 – R.F., masculino, 66 anos de idade.

Agricultor, cultiva hortaliças na região serrana de Nova Friburgo, no estado do Rio de Janeiro. Queixa de cansaço intenso, desânimo. Alega ter uma “gosma” na garganta que o sufoca. Sonolência durante todo o dia, “onde encosta dorme”. Sem ânimo e forças para trabalhar, inapetência acentuada, hipertenso em uso regular de medicação. Mantido o uso de medicamento homeopático, fórmula antioxidante. Feita a suplementação com glucoronolactona 250mg 2 x dia.

Resposta clínica – em 15 dias apresentou melhora significativa do quadro clínico. Principalmente sonolência diurna, apetite e ânimo.

13

Paciente 4 – G.S., feminino, 80 anos de idade.

Faz uso de medicação anti-hipertensiva regularmente. Diagnóstico neurológico de Doença de Alzheimer, apresenta esquecimento, não lembra nomes de familiares que moram com ela, tristeza freqüente e não sai mais de casa. Mostrou-se desorientada no tempo e espaço, mas apresenta boas condições físicas. Mantido o uso de medicamento homeopático mais antioxidantes. Feita a suplementação com glucoronolactona 300mg 2 x dia.

Resposta clínica – com 3 semanas ficou mais alegre, conversando mais e conseguindo lembrar nomes de alguns familiares.

Paciente 5 – N.T.J., feminino, 91 anos de idade.

Irmã relata que a paciente está confusa após a internação do marido, apresentando desequilíbrio, esbarrando em mobiliários da casa, mantém-se calada, confusa mentalmente, com falas desconexas. Só quer comer doces, e ao ser forçada a alimentação fica irritada e agressiva. Dorme muito durante o

dia, mostrou-se desorientada no tempo e espaço, chorando a consulta e pedindo auxílio. Mantido o uso de medicamento homeopático e antioxidante. Feita a suplementação com glucoronolactona 250mg 2 x dia

Resposta clínica – melhora significativa do quadro de confusão mental, está mais calma, se alimentando melhor. O marido veio a falecer, sofreu com a perda, mas está consciente de seu papel na família. Considero uma resposta clínica espetacular e atribuo ao suplemento de glucoronolactona.

Paciente 6 – F.M.B., Feminino, 29 anos de idade.

Vestibulanda de medicina pela 4ª vez. Queixas de confusão mental, não conseguindo concentração para estudar. Apresentando sonolência diurna, períodos de impaciência, irritabilidade, falta de memória. Demais funções fisiológicas normais. Mantido medicação homeopática e vitaminas e feito a suplementação com glucoronolactona 300mg 2 x dia

Resposta clínica: após 45 dias a paciente relata melhora da sonolência diurna e melhora da memória e da concentração, estando mais focada no estudo e com disposição;

14

Paciente 7 – A.P., feminino, 83 anos de idade.

Paciente com queixa de esquecimento, certa confusão mental, relata que às vezes vai à rua para compras e esquece o que foi fazer. Há 6 meses vem apresentando sonolência diurna. Demais funções fisiológicas normais. No momento da consulta a paciente estava lúcida e orientada no tempo e espaço. Mantida a medicação homeopática e vitaminas. Feita a suplementação com glucoronolactona 300mg 2 x ao dia.

Resposta clínica: no retorno paciente relata melhora da sonolência diurna e se sente mais alerta.

Paciente 8 – M.R.P.T.M.R., feminino, 80 anos de idade.

Paciente apresenta quadro clínico de tremor essencial, é tratada pelo neurologista como Parkinson. Queixa-se de “agonia no peito”, fraqueza, inapetência, esquecimento, raciocínio lento, não lembra dos recados para passar para a filha, que reclama que a mãe anda “falando coisas estranhas”. Muita sonolência diurna. Mantido o uso de rivotril, 6 gotas à noite,

medicamentos homeopáticos e vitaminas. Foi feita a suplementação com glucoronolactona 250mg 2 x ao dia.

Resposta clínica: paciente retornou após 50 dias de tratamento, apresentando melhora de ânimo, memória e com mais apetite.

Paciente 9 – M.F.B., feminino, 51 anos de idade.

Paciente apresenta rinite alérgica, relatando aborrecimentos no trabalho nos últimos 6 meses, onde está convivendo com alto nível de stress. Sente-se confusa mentalmente, angustiada, desanimada e apresentando insônia. Mantida medicação homeopática, vitaminas e fitohormônios. Feita a suplementação com glucoronolactona 300mg 2 x ao dia.

Resposta clínica: paciente relata que ainda permanece o stress no trabalho, mas se encontra mais disposta, com planos de viagem e voltando a praticar atividade física.

Paciente 10 – A.S.C., feminino, 88 anos de idade.

A paciente tem o diagnóstico de Alzhmeir, vem acompanhada do filho que relata que a mãe há 20 dias piorou o quadro, está muito triste, preocupada com tudo e todos, muito chorosa, medo, falando coisas desconexas. Às vezes não reconhece familiares. No momento da consulta paciente desorientada no tempo e espaço, apática e chorando. Demais funções fisiológicas normais e compatíveis com a idade. Mantida a medicação: lexapro® 10mg, frontal® 0,5mg, medicamentos homeopáticos e vitaminas. Feita a suplementação com glucoronolactona 300mg 2 x ao dia.

Resposta clínica: o filho da paciente informou que em 15 dias de tratamento a paciente estava melhor, parou de chorar, está mais calma, o medo desapareceu e apresenta mais lucidez.

Paciente 11 – E.T.L., feminino, 89 anos de idade.

Paciente relata ter ficado viúva há 6 meses, perdendo o sentido da vida. Queixa-se de cansaço físico, desanimo e com confusão mental. Medo de sair de casa e com preocupação com o futuro. Apresenta quadro DPOC moderado. Na consulta estava lúcida e orientada no tempo e espaço, angustiada e

desanimada com a vida. Mantida a medicação para DPOC e medicamentos homeopáticos. Feita a suplementação com glucoronolactona 300mg 2 x ao dia.

Resposta clínica: após 50 dias de tratamento a paciente relata melhora da disposição e confusão mental.

Paciente 12: C.G., masculino, 38 anos de idade.

Americano, residente nos E.U.A., queixa-se de desânimo, falta de energia, desinteresse sexual, cansaço físico e mental, principalmente na parte da manhã, pois só consegue raciocinar após 12 horas. Relata ainda, sonolência pós-refeições e memória antiga e recente prejudicada. Demais funções fisiológicas normais. Mantida medicação homeopática e vitaminas. Feita a suplementação com glucoronolactona 300mg 2 x ao dia.

Resposta clínica: após 45 dias de tratamento, paciente relata mais disposição sexual, melhora do cansaço e sonolência diurna. Sente-se mais alerta, e não quer parar de usar a medicação.

DISCUSSÃO

16

A suplementação com glucoronolactona corresponde a uma prescrição de medicamento com receita “off label”. Receitar uma substância já comercializada para uma função diferente da estipulada na bula e autorizada para comercialização, está dentro das atribuições dos médicos no mundo todo.

Segundo o professor de bioética João Lourtindo Júnior da faculdade de Ciências da UNICAMP, não há nada de antiético na receita “off-label”, desde que ela seja feita com critério e afirma: “ o mais importante é que haja respaldo daquele uso na literatura científica médica.

Rodrigues (11), relata sobre a melhora clínica de quadro senil com a suplementação de glucoronolactona e no presente estudo, o autor observou melhoras espetaculares nos casos nº 2, 5 e 10, pois os pacientes permaneceram usando os medicamentos e doses que utilizavam anteriormente e a suplementação com a glucoronolactona foi o diferencial que provocou a melhora significativa destes em curto espaço de tempo em se tratando de patologias crônicas.

Em todos os demais pacientes ficou claro o efeito positivo do uso da glucoronolactona.

No presente estudo, ressalto dois casos, que foram considerados com resposta similar aos descritos por Rodrigues: o caso 4, onde a paciente adulta jovem apresentava quadro de stress, frustração por não conseguir ser aprovada em vestibulares anteriores e não se concentrar nos estudos, e em 45 dias de tratamento a paciente demonstra felicidade explícita com o resultado obtido na melhora de seu quadro clínico. O caso 12, paciente de meia idade que apresentava sintomas depressivos, foi feita a suplementação com glucoronolactona, não tendo sido suspensa nenhuma medicação que usava, o paciente apresentou melhora significativa na disposição, inclusive na esfera sexual.

CONCLUSÃO

É claro para o autor que apesar do número pequeno de casos clínicos e por curto período de acompanhamento, os resultados sugerem que a suplementação com a glucoronolactona é promissora em pacientes com quadro clínico de degeneração neurológica branda associada a falta de memória, desorientação no tempo e espaço e humor depressivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - CHATTERJEE, IB *et al* - Biological synthesis of L-ascorbic acid in animal tissues: conversion of D-glucuronolactone and L-gulonolactone into L-ascorbic acid – *Biochem Journal*, August 76 (2): 279-292, 1960.
- 2 - Marsh, C. A. - Metabolism of D-glucuronolactone in mammalian systems. Inhibitory properties of the products of D-glucuronolactone-dehydrogenase action - *Biochem Journal*, April 99 (1), 1966
- 3 - http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g39_fitoestrogenos/metabol.html acesso em – 19/04/2013
- 4 - <http://pt.wikipedia.org/wiki/Glucoronolactona> acesso em – 19/04/2013
- 5 – CAMPBELL, B *et al* - International Society of Sports Nutrition position stand: energy drinks - *Journal of the International Society of Sports Nutrition* **10**:1, 2013

6 - EISENBERG, F & FIELD, J- the enzymatic hydrolysis of glucuronolactone - Downloaded from www.jbc.org by guest, on April 15, 2013 - acesso em – 19/04/2013

7 - CORREIA, S *et al* - Insulin-resistant brain state: The culprit in sporadic Alzheimer's disease? - Ageing Research Reviews 10, April, P 264–273, 2011.

8 - <http://wkw.organization.luchio.4p.org/> - acesso em – 19/04/2013

9 - IQBAL, K. ; GRUNDKE-IQBAL, I. Developing pharmacological therapies for Alzheimer disease Cellular and Molecular Life Sciences, 64 (17), pp.2234-2244, 2007

10 - LEFEBVRE, T *et al* - Dysregulation of the nutrient/stress sensor O-GlcNAcylation is involved in the etiology of cardiovascular disorders, type-2 diabetes and Alzheimer's disease- General Subjects, 1800 (2), pp.67-79, 2010.

11 - <http://inflacaoecontrole.blogspot.com.br/2012/05/glucoronolactona.html> - acesso em – 19/04/2013

12 – BEST, D *et al* - Synthesis of 2-acetamido-1,2-dideoxy-D-galactonojirimycin [DGJNAc] from D-glucuronolactone: the first sub-micromolar inhibitor of α-N-acetylgalactosaminidases - *Tetrahedron Letters* Vol 51 2222–2224, 2010.

13 – LAZARUS, B.D., LOVE, D.C., HANOVER, J.A. - O-GlcNAc cycling: Implications for neurodegenerative disorders International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 41 (11) , pp.2134-2146, 2009.

14 - BAKER, E, M. BIERMAN E, L e PLOUGH C. I - Effect of D-Glucuronic Acid and D-Glucuronolactone on Ascorbic Acid Levels in Blood and Urine of Man and Dog - *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 8, May-June, 369-373, 1960

15 - BUBLITZ, C. , GROLLMAN, A. P. and LEHNINGER, A. L. Enzymatic conversion of D-glucuronate to L-ascorbate in animal tissues. *Fed. Proc.*, 16: 382, 1957.

16 – FINKLE, B; KELLY, S, LOEWUS, F Metabolism of D-[1-¹⁴C]- and D-[6-¹⁴C]glucuronolactone by the ripening strawberry - *Biochimica et Biophysica Acta* 38, P: 332–339, 1960